ÄTIOLOGISCHE, ANDROLOGISCHE UND EPIDEMIOLOGISCHE BETRACHTUNGEN ZUM THEMA „HYPOSPADIEN" UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES PATIENTENGUTES DER UROLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK BONN VON 1956 BIS 1973

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

WOLFGANG FIEKENS
aus Recklinghausen

BONN 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546507_0016

ÄTIOLOGISCHE, ANDROLOGISCHE UND EPIDEMIOLOGISCHE BETRACHTUNGEN ZUM THEMA „HYPOSPADIEN" UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES PATIENTENGUTES DER UROLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK BONN VON 1956 BIS 1973

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

WOLFGANG FIEKENS
aus Recklinghausen

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. P. Brühl
2. Gutachter: Prof. Dr. K. Schander

Tag der mündlichen Prüfung: 30.4.80

Aus der Urologischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. W. Vahlensieck

Druck: Dissertationsdruck M. Wehle, Hauptstr. 240
5305 Witterschlick; Tel. 02221/641113

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meiner Frau Dorothea,

meiner verstorbenen Mutter

und meinem Vater

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung, Häufigkeit und Problematik der Hypospadie

II. Definition, Einteilung und Diagnose

1. Definition
2. Einteilung
3. Diagnose
   3.1 Bestimmung des chromosomalen Geschlechts
   3.2 Genitographie

III. Entwicklungsgeschichte

1. Zeitraum der Entwicklung
2. Ablauf der Entwicklung
   2.1 Bildung der Harnröhre, des Penis und Entwicklung des Scrotums
   2.2 Bildung der Eichelharnröhre

IV. Die Ätiopathogenese

1. Genetisch fixierte Einflüsse
2. Exogene praenatale Einflüsse

V. Kombination mit anderen Mißbildungen

1. Hypospadie als obligates Symptom
2. Hypospadie als fakultatives Symptom

VI. Therapiemöglichkeiten

VII. Eigene Fälle und Untersuchungen

1. Anzahl und Schwierigkeitsgrade
2. Geographische Verteilung
3. Fragebogenaktion
4. Reflexion der Literatur auf eigene Fälle

VIII. Diskussion

IX. Zusammenfassung

X. Bibliographie

I. Einleitung, Häufigkeit und Problematik der Hypospadie

Die Hypospadie liegt zusammen mit anderen angeborenen Mißbildungen der Geschlechtsorgane im Jahre 1973 bei den lebend geborenen Knaben mit 23,3 auf 100.000 an 4. Stelle hinter Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Klumpfuß u.a. angeborenen Mißbildungen der Gliedmaßen, aber noch vor der angeborenen Mißbildung des Herzens und des angeborenen Hydrozephalus ("Meldungen über Todesursachen der Gestorbenen und erkennbaren Fehlbildungen bei Geborenen", Band 18, Schriftenreihe des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit, 1973). In absoluten Zahlen bedeutet das: Bei 76 von ca. 320.000 Knaben wurden angeborene Mißbildungen der Geschlechtsorgane erkannt, wobei die Anzahl der nicht sofort festgestellten Fälle unberücksichtigt bleibt.

Ober die Häufigkeit der Hypospadie gibt es in der Literatur verschiedene Angaben:

Auf 300-400 normal geborene männliche Säuglinge kommt eine Hypospadie (BOUISSON - 1965 -, NELATON - 1932 -, LOPEZ - 1958 -, HARRENSTEIN - 1971 -). NEUGEBAUER (1961) spricht von einer Hypospadie auf 1.000 Knaben. LAGNEAU (1967) von 5 auf 1.000. In einer Untersuchung von CAMPBELL (1951) ist von 12.280 jeder 1.100 ste Hypospade. KERMAUER (1970) vermutet allgemein, daß in endemischen Gebieten bei nicht gemischter Bevölkerung die Anzahl der Fälle von Hypospadie höher sei als in Großstädten.

Der hohe Stellenwert der Diagnose und Therapie dieser Mißbildung liegt nicht nur in den angegebenen Zahlen, vielmehr ist die psychologische Situation der nicht behandelten Patienten von Bedeutung. So ist in dem Krankengut der Bonner Klinik ein Fall bekannt, wo ein Neugeborenes als Mädchen erkannt, angemeldet und eingeschult wurde. Nach sich häufenden

Klagen des Kindes wurde schließlich nach langen Irrwegen durch Ärztepraxen eine Chromosomenuntersuchung durchgeführt. Sie ergab, daß das "Mädchen" ein Junge mit einer Hypospadie war.

Aber nicht nur Diagnose und Therapie sind ärztliche Disziplinen, auch die Prophylaxe gehört in den ärztlichen Bereich. Prophylaxe kann aber nur dann sinnvoll betrieben werden, wenn die Causalität und die Zusammenhänge einer Krankheit erkennbar sind.

Die Arbeit hatte das Ziel, die Causalität, Ätiologie und Epidemiologie der Hypospadie zusammenfassend darzustellen.

I. Definition, Einteilung und Diagnose

1. Definition

Die Hypospadie ist eine angeborene Mißbildung der männlichen äußeren Genitale. Sie ist gekennzeichnet durch eine Verlagerung des Orificium urethrae externum auf die ventrale Seite des Penis in die Gegend des Scrotums oder Perineums.

2. Einteilung

Es gibt 3 Schweregrade der Hypospadie:

I. Hypospadia glandis
II. Hypospadia penis
III. Hypospadia scrotalis und Hypospadia perinealis

Die beiden letzten gehen oft mit einer Dorsalverkrümmung des Penis einher.
Dabei ist der ventrale Anteil des Praeputiums verkürzt und der dorsale häufig schürzenartig verlängert.

3. Diagnose

In der Mehrzahl der Fälle dieses Krankheitsbildes ist die Diagnose Hypospadie schon bei der Inspektion zu stellen.

3.1 Bestimmung des chromosomalen Geschlechts

Bei einer Hypospadie III. Grades ist häufig aus diagnostischen Gründen eine Bestimmung des chromosomalen Geschlechts notwendig, zumal bei nicht palpabelen Hoden und allgemeiner Unterentwicklung der Genitale, um eine Verwechslung mit dem Pseudohermaphroditismus auszuschließen.

Um eine Chromosomenanalyse durchzuführen, benötigt man Zellgewebe aus teilungsfähigen Zellen. Dazu gehören Haut, Knochenmark, Amnionzellen sowie vor allem Lymphozyten aus dem peripheren Blut. Eine Lymphozytenkultur wird angesetzt, indem steril gewonnenes Kapillarblut im Verhältnis 1 : 25 zu einer Nährflüssigkeit hinzugefügt wird. Diese besteht aus essentiellen Aminosäuren, Kälberserum, Phytohämagglutinin - es dient zur Stimulierung der Zellteilung der Lymphozyten - und physiologischer Kochsalzlösung. Um die Chromosomen sichtbar zu machen gibt man Colchizin zu den Kulturen, die man 2-3 Tage vorher in einem Brutschrank mit 37°C Temperatur hat wachsen lassen. Das Colchizin blockiert die Zellteilung im Stadium der Metaphase. Zu diesem Stadium läßt man einige Stunden die Mitosen auflaufen. Dann werden die Kulturen abgebrochen, zentrifugiert, man läßt die Lymphozyten mit Hilfe von destilliertem Wasser quellen und fixiert sie in einem Methanol-Eisessiggemisch. Hierauf bringt man die Lösung auf einen Objektträger, wobei die Lymphozyten platzen. Um die Chromosomen unter dem Mikros-

kop betrachten zu können, müssen sie noch mit Giemsa-Farbstoff oder einem Fluoreszenzfarbstoff (Quinacrin-Mustard) behandelt werden (MURKEN, 1975).

Von der gestellten Diagnose ist die Therapie abhängig, ebenso wie vom Grad der Mißbildung. So kann bei Hypospadia glandis in leichteren Fällen von einer Operation abgesehen werden. Bei ausgeprägten Hypospadien der Gruppe I und bei solchen der Gruppe II und III ist eine Operation zur Behebung der Mißbildung im Sinne einer präventiven Andrologie (BROHL, 1974) angezeigt. Patienten, die Chromosomenanomalien bzw. Besonderheiten der inneren Genitale aufweisen, sollten nur dann dem plastisch-chirurgischen Eingriff unterzogen werden, wenn das Ziel der Operation sich mit der psychischen Einstellung des Patienten deckt.

3.2 Genitographie

SHOPFNER (1964, 1973) ist der Ansicht, jede ausgeprägte Hypospadie stelle eine Indikation zur Genitographie dar. Als Genitographie oder auch retograde Cysto-Kolpographie bezeichnet man die röntgenologische Darstellung der Hohlräume der Genitalorgane. Sie dient zur Abklärung der Verhältnisse der inneren Genitale mit seinen Beziehungen zu den Nachbarorganen. Dabei sollte möglichst das gesamte Hohlraumsystem des Genitaltraktes mit allen Verbindungen zu den benachbarten Organen erfaßt werden.

1. Injektion durch einen Konus

Bei der Genitographie gibt es zwei Untersuchungstechniken (RICHTER). Hierbei werden alle Gangsysteme des inneren Genitals durch die Kontrast-

mittel (76 % Urografin + Antibiotikazusatz) gefüllt. Von großer Wichtigkeit bei beiden ist die Röntgendurchleuchtung während der Untersuchung. Als Risiko muß die Infektionsgefahr angesehen werden.
Der Patient befindet sich in Rückenlage auf einem Durchleuchtungstisch. Das Orifizium, oder eventuell mehrere Orificia, werden mit einer Knopfsonde aufgesucht. Hierauf wird die Konusspitze aufgesetzt, leicht angedrückt oder auch mit einem Klebeband fixiert.
Der Patient wird auf die Seite gelagert, und dann wird das Kontrastmittel langsam injiziert. Von den determinierenden Füllungsstadien werden Röntgenaufnahmen angefertigt.

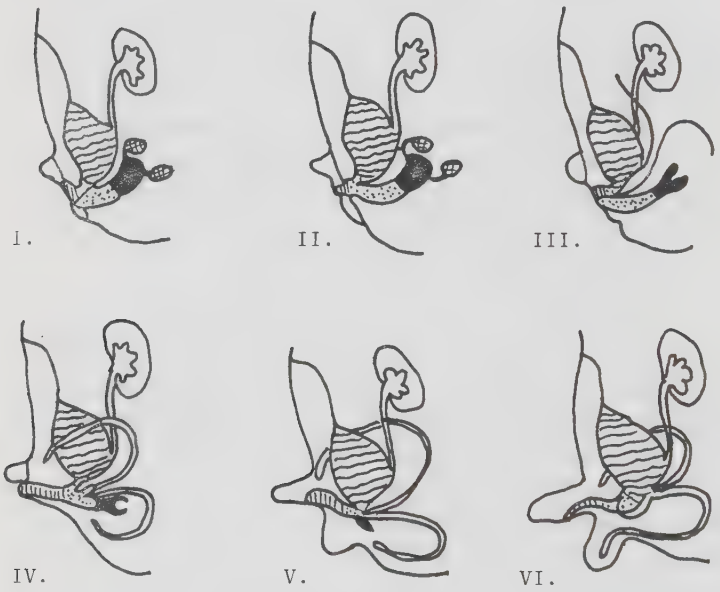
2. Katherisierung

Hierbei wird ein Katheder bei dem Patienten in Rückenlage möglichst weit eingeführt; daraufhin der Patient auf die Seite umgelagert und das Kontrastmittel injiziert. Das Katheder wird unter konstanter Injektion langsam zurückgeführt, sobald das distale Hohlraumsystem aufgefüllt erscheint. Danach wird eine seitliche Miktionsaufnahme angefertigt.

SHOPFNER hat aufgrund röntgenologischer Kriterien mehrere Typen der Intersexualität von I bis VI entwickelt, wobei Typ VI aus einer Hypospadie bei sonst normalen männlichen Genitale besteht. Sollte sich bei der Genitographie herausstellen, daß eine Vagina vorhanden und der Penis hypoplastisch ist, so ist SHOPFNER der Meinung, daß schon frühzeitig eine geschlechtsumwandelnde Operation zum Mädchen in Betracht kommt. Dabei muß allerdings beachtet werden, daß die

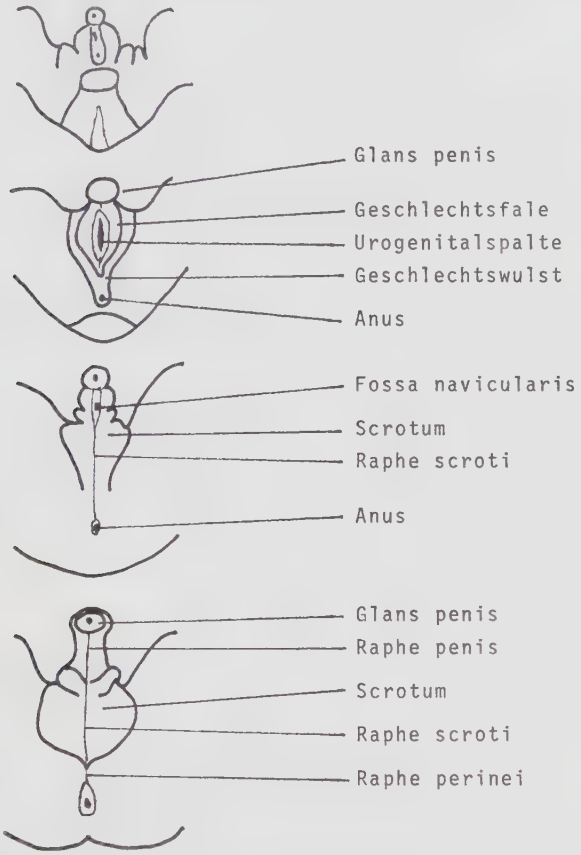
Ergebnisse der Genitographie keine Schlüsse auf das chromosomale Geschlecht und auch keine Aussage über die Beschaffenheit und Funktionsfähigkeit der Gonaden zulassen.

Abb. 1 6 Typen von Intersexualität (SHOPFNER 1973)



Zunehmende Virilisierung von Typ I (Klitorishypertrophie bei sonst normalen weiblichem Geschlecht) bis Typ VI (Hypospadie und utriculus masculinus, sonst normal-männliches Genital). Die Derivate des ursprünglichen Sinus urogenitales sind im proximalen Anteil gepunktet, im distalen Anteil senkrecht schraffiert. Diese 6 Typen sind nicht spezifisch für bestimmte Formen der Intersexualität, sondern nur aufgrund röntgenologischer Kriterien herausgearbeitet (RICHTER 1975).

Abb. 2 Die Entwicklung der äußeren männlichen Geschlechtsorgane (nach SPAULDING)



1) 7. Woche (10-20 mm lange Keimlinge) indifferentes Stadium

2) 10. Woche (45-50 mm lange Keimlinge)

3) Beginnende 12. Woche (56-68 mm lange Keimlinge)

4) Ende der Embryonalzeit

III. Entwicklungsgeschichte

1. Zeitraum der Entwicklung

Die Entwicklung der äußeren Genitale beginnt nach STARCK (1965) nicht vor Ende des 2. Monats der Schwangerschaft. CLARA (1967) ebenso wie TUCHMANN, HAEGEL und Mitarb. (1972) bezeichnen den 3. Schwangerschaftsmonat als den Zeitabschnitt, in dem die oben genannte Entwicklung abläuft. NOWAK (1966) vertritt die Ansicht, die vollständige Ausbildung der Harnröhre sei erst in der 16. Fötalwoche abgeschlossen.

Man kann also die Zeit, in der der Keimling in der Ausbildung der äußeren Genitale sowohl exogenen als auch endogenen Einflüssen unterliegt, von der 7. bis zur 16. Schwangerschaftswoche festlegen.

Während dieser Zeit wächst der Keimling von 10-20 mm Länge bis zu 56-58 mm Länge (CLARA nach SPAULDING, 1921). Dabei kann man STARCK zustimmen, der die Meinung vertritt, der morphologische Differenzierungsgrad der männlichen äußeren Genitale gehe erheblich über den des weiblichen Geschlechts hinaus.

2. Ablauf der Entwicklung

2.1 Bildung der Harnröhre, des Penis und Entwicklung des Scrotums

Aus indifferenten Anlagen bildet sich an der cranialen Begrenzung der Kloake anfangs der Geschlechtshöcker. Beiderseits wird der Geschlechtshöcker von den Geschlechtsfalten flankiert, an die sich auf beiden Seiten die Geschlechtswülste anschließen. Nun beginnen sowohl Geschlechtshöcker als auch die Geschlechtswülste zu wachsen. Der Geschlechtshöcker nimmt durch sein Längenwachstum phallusartige Formen an, die Geschlechtswülste schieben sich auf das

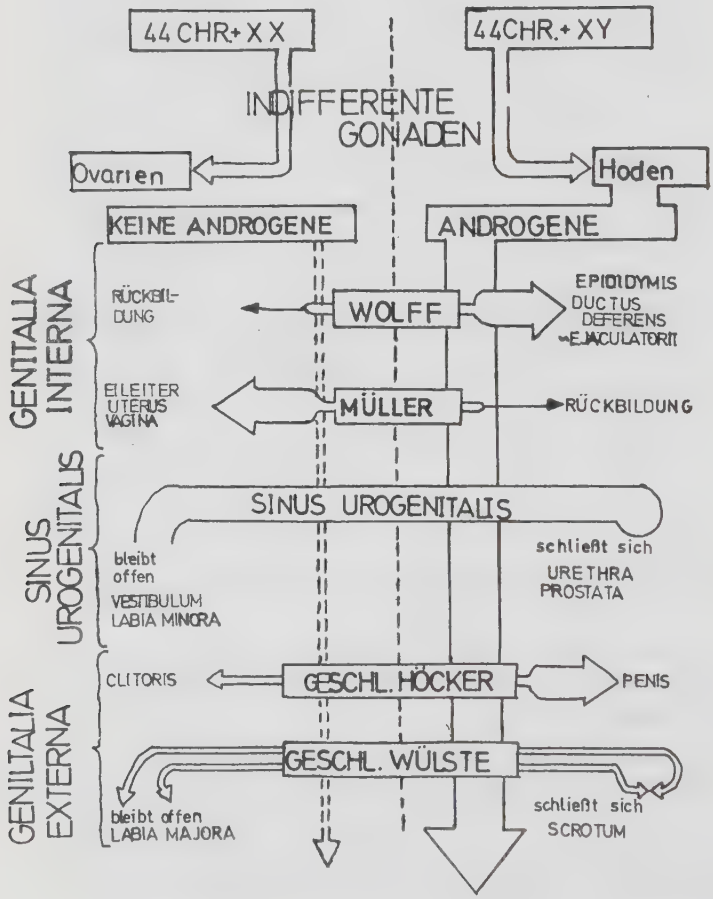
Perineum vor, vereinigen sich caudal des Penis und bilden so das Scrotum, das durch ein bleibendes Septum in zwei Hälften unterteilt bleibt.

Die Geschlechtsfalten wachsen aufeinander zu und verschmelzen und zwar von caudal nach cranial, so daß der hauptsächliche Teil des Senus urogenitalis zu einer Röhre geschlossen wird. Durch die Verlagerung des Ostium urethrae externum in Richtung auf die Glans wird die männliche Harnröhre gebildet. Die Verwachsungsnaht imponiert als Raphe penis.

2.2 Bildung der Eichelharnröhre

Das Orificium urethrae externum befindet sich nun während der 12. Fötalwoche im Sulcus coronarius. Die Entwicklung der Eichelharnröhre verläuft von der Spitze der Glans nach hinten. Haben sich beide Anteile vereinigt, so ist die Entwicklung der Urethra des Mannes zur Harn-Samenröhre abgeschlossen.

Abb. 3 Differenzierung der Gonaden und der äußeren Genitale unter dem Einfluß der Androgene (nach HAEGEL - 1972)



IV. Die Ätiopathogenese

Was die causale Genese der Hypospadie betrifft, so finden sich in der Literatur die unterschiedlichsten Auffassungen. Man findet Vertreter der Meinung, die Hypospadie sei eine Erbkrankheit ebenso wie die Meinung, die Ursache der Hypospadie sei nur auf exogene Einflüsse zurückzuführen, oder eine Kombination der beiden.

FRASER (1958) teilt die Entstehungsnoxen der Hypospadie in 3 große Gruppen:

1) Genetisch fixierte Einflüsse
2) Exogene Einflüsse
3) Congenitale Defekte

1. Genetisch fixierte Einflüsse

Die Untersuchung von Stammbäumen führt bei CZAPNIK (1942) zu dem Ergebnis, die Hypospadie sei dominant geschlechtsbegrenzt erblich.

Bei SOERENSEN (1953) ist nicht jede Hypospadie Zeichen einer Intersexualität, er hält die Hypospadie für rezessiv erblich.

KEMP (1930) ist der Ansicht, die Stammbaumuntersuchungen führten zu keinem gesicherten Ergebnis, da die Aufschlüsse zu unsicher seien.

MOSZKOWICZ (1934) ist der Meinung, jede Hypospadie sei ein Zeichen für eine intersexuelle Erbanlage.

FELIX (1958) sieht in jeder Hypospadie -mit Ausnahme der Hypospadia glandis- eine hermaphrodite Erscheinung.

NULDAL und OCKEY (1962) beschrieben eine Familie, in der 3 von 4 Männern eine leichte Hypospadie aufwiesen. Bei Chromosomenuntersuchungen ergab sich, daß sie um 50-66 % verkleinerte Y-Chromosomen hatten.

LENZ (1964) zieht aus genetisch-statistischen Untersuchungen von SOERENSEN im Jahre 1953 den Schluß einer vorwiegend rezessiven Erbbedingtheit der Hypospadie. Er stellt aber gleichzeitig fest, daß es außer den erbbedingten Fällen auch exogene gibt, da nur rd. 58 % der Homozygoten eine Hypospadie aufweisen. Eine Verbindung zwischen Röteln-Infekt der Mutter und der Hypospadie des Kindes wird von LENZ als nicht bewiesen erachtet. Auch das Alter der Mutter hat keinen Einfluß (SOERENSEN 1953).

Auch BOSHAMER (1968) vertritt in seinem Lehrbuch der Urologie die Meinung, die Hypospadie sei eine genetisch bedingte Anomalie.

ELSAHY und WATERS (1971) fanden nach labortechnischen Untersuchungen von 3 hypospadischen Brüdern (die neben der Hypospadie auch andere Anomalitäten aufwiesen), weder chromosomale noch metabolische Störungen und vertreten die Ansicht, die Anlagen für die Mißbildungen seien autosomal rezessiv vererblich.

OPITZ, SIMPSON und Mitarb. (1971) vermuten, daß die Entstehung von P.P.SH (pseudovaginal perineo-scrotal Hypospadie) durch ein seltenes im homozygoten Zustand vorliegendes Gen bedingt sei. Sie bezeichnen diese Form der Hypospadie als Art des Pseudohernaphroditismus.

CHEN und WOOLLEY jr. (1971) sind der Meinung, daß keine definitive ätiologische Beziehung zwischen bestimmten chromosomalen Anomälitäten und der Hypospadie hergestellt werden können.

2. Exogene pränatale Einflüsse

In manchen Fällen - so GRUBER (1934) - sei der psychische Streß der Schwangeren für die Ausbildung einer Hypospadie verantwortlich.

UNVERRICHTER (1935) spricht die Vermutung aus, daß die Amnionanomalie mit einer die normale Gravität abschliessenden Eklampsie in Zusammenhang stünde.

HOHANDAHL und ZWAN (1963) sprechen von der komplexen Natur der Mißbildung und sehen 4 völlig unterschiedliche Gründe zu ihrer Entstehung:

1) Hormonale Disharmonien
2) Viruserkrankungen
3) Embryopathia diabetica
4) Sauerstoffmangel

HATSCHEK (1969) sieht in der Hypospadie die Folge einer direkten oder indirekten Einwirkung äußerer Lebensbedingungen auf den Organismus.

GOLDMAN (1971) berichtet von künstlich erzeugten Hypospadien bei Albinorassen von Ratten durch Hemmung zweier für die Testosteronsynthese notwendigen Enzyme: der 17α-Hydroxylase und der C_{17-20}-Lyase.

ROBERT und LLOYD (1971) zeigen in ihrer Arbeit, daß eineiige Zwillinge häufiger gleichartige Hypospadien aufweisen als zweieiige oder einzeln geborene Brüder. Sie vermuten auch, daß der Gonadotropin-Spiegel während der Organisation der Geschlechtsorgane eine wichtige Rolle in der normalen Entwicklung der männlichen Genitale spielen. Sie berufen sich dabei auf eine Arbeit von NIEMI (1967), der herausfand, daß die maximale HCG-Produktion während der Schwangerschaft einer maximalen Enzymaktivität in den Hoden der männlichen Föten vorausgeht. Er vermutet, daß HCG einen nicht zu unterschätzenden Stimmulus in der Zeit der Maskulinisierung der männlichen Föten darstellt.

BRODY und CARLSTROM (1968) fanden hierzu noch, daß beim weiblichen Föten die maximale HCG-Produktion zu einem

anderen Zeitpunkt erfolgt.

AARSKOG (1971) fand, daß die Mütter von 8 % von 136 Patienten mit Hypospadie und normalem Chromosomensatz irgendwann im Zeitraum zwischen der 8. und 14. Woche der Schwangerschaft Progesterone eingenommen hatten. Er hält diese Progesterongabe für die auslösende exogene Noxe.

ROBERT und LLOYD (1972) vertreten weiterhin die Ansicht, daß die verminderte Einwirkung des Sonnenlichtes einen positiven Einfluß auf das Auftreten und die Häufigkeit der Hypospadie haben und zwar im Zusammenhang mit der Inkretion der Hypophyse.

TRICHOPOULOS, CADAS und Mitarb. (1973) teilen diese Meinung nicht. Für sie besteht kein Zusammenhang zwischen der Jahreszeit der Konzeption und der Häufigkeit der Hypospadie.

VOUTÈ (zitiert nach PREIß, 1965) behauptet, die Zellen, die seitlich des Sinus urogenitalis liegen, verlören ihre Wachstumsfähigkeit, gehemmt durch unterschiedliche exogene und endogene Noxen.

BÜCHNER und GRUNDMANN (1974) behaupten, daß durch eine 3-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel über einen Ausfall der Corticosteroide das für die normale Maskulinisierung notwendige Testosteron nicht von den fetalen Hoden gebildet werden kann. Dieses führte zu einer "partiellen Maskulinisierung des äußeren Genitals", zu einer Hypospadie. An anderer Stelle vertreten sie die Meinung, die Hypospadie trete sporadisch auf, sie könnte aber auch dominant erblich sein.

MAJEWSKI (1977) berichtet von Embryopathien, darunter Anomalien des Genitales (Hypospadien), ausgelöst durch die Einnahme von Trimethadion, einem Antikonvulsium

während der Schwangerschaft. In derselben Veröffentlichung macht der oben erwähnte Autor deutlich, daß auch der Alkoholabusus chronisch alkoholkranker Mütter zur Mißbildung der äußeren Genitale bei männlichen Neugeborenen führen kann.

MARSHALL (1978) hält die Hypospadie entweder für eine Hemmungsmißbildung bedingt durch einen Stillstand der normalen Entwicklung der männlichen Genitale, oder aber für eine sehr milde Form der Intersexualität.

OVERZIER (1961) bezeichnet die Hypospadie als Genitalmißbildung ohne Intersexualität als ein manchmal familiär gehäuftes Leiden, ohne daß eine Erblichkeit im Sinne der MENDEL'SCHEN Regel nachzuweisen ist.

V. Kombination mit anderen Mißbildungen

Die Hypospadie stellt eine Fehlentwicklung des Föten dar. Es liegt auf der Hand, daß auch andere Organe von den endogenen oder exogenen Noxen geschädigt werden können. Im allgemeinen kann man sich der Meinung PELLERIN, MITROFANOFF und Mitarb. (1969) anschließen. Sie haben in ihren Arbeiten die These aufgestellt, daß die meisten zusätzlichen Veränderungen im Urogenitaltrakt zu finden sind. Davon ist die häufigste zusätzliche Anomalie der ein- oder beidseitige Kryptorchismus (OVERZIER - 1961 -, ZONDEK u. ZONDEK - 1972) oder aber die völlige Aplasie der Hoden.

Daneben gibt es mehrere Syndrome, bei denen eine hypospade Veränderung des Penis besteht. Die Hypospadie ist dabei fester Bestandteil des Krankeitsbildes oder aber ein fakultatives Symptom.

1. Hypospadie als obligates Symptom

1. Deletion des kurzen Armes des 4-Chromosomen

Zu der ersten Gruppe gehört das Syndrom der Deletion des kurzen Armes des 4-Chromosomen. Die kennzeichnenden Symptome dieses Syndroms sind eine mehr oder weniger ausgeprägte Hypospadie, Deformationen des Gesichtsschädels und ein retardiertes Wachstum (WOLF - 1965 -, PFEIFFER - 1968).

2. Telecanthus-Hypospadie-Syndrom

Ein anderes Krankheitsbild stellt das Telecanthus-Hypospadie-Syndrom dar. Hierbei finden sich neben der Hypospadie eine breite Nasenwurzel, ein Telecanthus, eine verzögerte geistige Entwicklung und häufig Anomalien in Bezug auf die Zahnzahl und die Zahnstellung (MUSTARDE - 1963 -, JUBERG - 1971 -

und HIRSCH - 1971).

3. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

Ebenso gehört zu dieser Gruppe das Smith-Lemli-Syndrom. Hierbei sind die pathologischen Veränderungen der Genitale, Verzögerungen der geistigen Entwicklung, Veränderungen des Gesichtsschädels und Syndactylie bzw. Polydactylie charakteristisch.

4. Debrê-Fibiger-Syndrom

Das Debrê-Fibiger-Syndrom ist zum Teil identisch mit dem Krankheitsbild des Dyskortizismus, einer angeborenen komplexen Störung der Nebennierenrinden-Funktion. Zu diesem Syndrom gehören Mißbildungen der Genitale, wie z.B. Hypospadie, starke Abmagerung und alle Symptome einer Nebennierenrinden-Insuffizienz. Das Krankheitsgeschehen setzt in der Neugeborenenperiode ein.

5. BBB-Syndrom

Beim BBB-Syndrom handelt es sich um ein seltenes erbliches Syndrom, gekennzeichnet durch multiple Fehlbildungen und geistige Retardierung. Die männlichen Patienten weisen als hervorstechendes Merkmal eine Kombination von Hypertelorismus und Hypospadie auf. Eine dominant erfolgende Vererbung scheint gegeben (MICHAELIS - 1958 -, OPITZ - 1958).

6. Pseudovaginale perineoscrotale Hypospadien

Bei den von OPITZ (1958), SIMPSON (1971) und Mitarb. beschriebenen pseudovaginalen perineoscrotalen Hypospadien finden sich neben der Hypospadie eine blind endende vaginaähnliche Anlage, die im Sinus urogenitalis oder im Perineum mündet. In der Pubertät zeigen

diese Patienten eine Maskulinisierung mit geringer oder überhaupt nicht vorhandener Entwicklung der Brüste.

2. Hypospadie als fakultatives Symptom

Zu den anderen Gruppen von Syndromen, bei denen die Hypospadie ein fakultatives Syndrom darstellt, gehören die folgenden:

1. Monosomie der G-Gruppe

Bei der Monosomie der G-Gruppe (45, XX, -G) taucht die Hypospadie und der Kryptorchismus als mögliches Symptom auf, dazu gehören ebenfalls Veränderungen im Gesichtsschädel, Stellungs- und Formanomalitäten der Ohren und Anomalien der Extremitäten (Syndaktylie, Dystrophie der Nägel, verkürzte Finger, Klumpfuß).

2. Veränderung des Chromosomens Nr. 13

Die Veränderung des Chromosomens Nr. 13 - Deletion des langen Armes (46, XX, 13 q) oder Ringbildung (46, XX, r 13) - ergibt ebenfalls ein Syndrom, bei dem Mißbildungen der Genitale - Hypospadie und Kryptorchismus - fakultativ vorhanden sind. Einige Patienten weisen Rektumfisteln auf. Bedingt durch eine stark ausgeprägte Mikrocephalie sind auch diese Patienten erheblich geistig behindert. Auch die Augen weisen in diesen Fällen pathologische Veränderungen auf. Das wichtigste und charakteristischste Symptom ist das Fehlen oder die Hypoplasie der Daumen. Daneben imponieren noch verkürzte Finger (vor allem der Fünfte) und Klumpfüße bei einzelnen Patienten.

3. Bonnevie-Ullrich-Syndrom

Das Bonnevie-Ullrich-Syndrom (Pterygium-Syndrom) ist gekennzeichnet durch die Kombination multipler Mißbildungen, vor allem durch die Pterygium-Bildung über den Gelenken und am Hals und durch Störungen der Hirnnervfunktion. Als fakultatives Symptom taucht auch hier die Hypospadie auf. Immer vorhanden ist eine Gonadendysgenesie.

4. Potter-Syndrom

Beim Potter-Snydrom finden sich neben Zysten in Nieren, Leber und Pankreas häufig Mißbildungen der äußeren Genitale (Hypospadien). Die Ätiologie ist unbekannt.

5. Down-Syndrom

Auch beim Down-Syndrom (Mongolismus) finden sich häufig Hypospadien verschiedenen Schweregrades, bedingt durch intra- oder extrauterine Fehlentwicklung fast sämtlicher Organe und Gewebe, die langsam wachsen.

6. Syndrom der Dysraphie

Das Syndrom der Dysraphie faßt mehrere angeborene kombinierte Fehlbildungen zusammen, die aufgrund von Störungen der Rückenmarksanlagen oder der Raphe-Bildung der Neuralplatten zustandekommen. Häufige Symptome sind:
Spina bifida, Wirbelmißbildungen und Spaltbildungen sowohl des Mund-Rachen-Raumes (Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten) als auch des Urogenitaltraktes (Hypospadie).

7. Grauhan-Syndrom

Beim Grauhan-Syndrom finden sich Mißbildungskombinationen von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Anomalitäten der Finger und des Urogenitaltraktes (Hypospadien).

8. Waardenburg-Syndrom

Das Waardenburg-Syndrom ist gleichbedeutend der Dysencephalosyndaktylie. Sie kann als Kombination der Dysostosis cranio-facialis und der Acrocephalosyndaktylie aufgefaßt werden, bei der häufig noch Mißbildungen an anderen Organen vorhanden sein können, z.B. Herzfehler und Hypospadien.

9. B.S.G.-Syndrom

ELSAHY und WATERS (1971) sprechen bei ihrem branchio-skeleto-genitalen (B.S.G.-)Syndrom von einem neuen erblichen Syndrom. Sie fanden es bei Untersuchungen von 3 Brüdern einer Familie. Alle 3 wiesen Progenien verschieden starken Ausmaßes auf. Kephalometrische Untersuchungen ergaben ebenfalls eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Prognathie. Panorama-Röntgen-Aufnahmen der Gebisse der 3 Brüder zeigten mehrere impaktierte Zähne und auch solche Zähne, die in Bezug auf ihre Stellung Anomalien aufwiesen.
Des weiteren imponierten in den Mundhöhlen zweier Brüder Uvulae bifidae, bei einem zusätzlich eine Gaumenspalte. Alle 3 Brüder wiesen penoscrotale Hypospadien auf.
Die Autoren sind nach Stammbaumuntersuchungen der Meinung, daß es sich hier um ein autosomal

rezessiv erbliches Krankheitsbild handelt, da bei Labortesten kein chromosomaler oder metabolischer Defekt nachweisbar war.

10. De Lange-Syndrom

Das de Lange-Syndrom ist gekennzeichnet durch eine Hypospadie, einen flachen Hinterkopf und eine dadurch bedingte Mikrocephalie. Die Lippen dieser Patienten sind dünn und die Mundwinkel hängen herab. Durch die Mikrocephalie ergibt sich eine Verzögerung der geistigen Entwicklung (DE LANGE -1933-, NICHOLSON -1966- und GOLDBERG -1966-).

11. Meckel-Syndrom

Beim Meckel-Syndrom imponiert häufig eine Lippen-Kiefer-Daumen-Spalte unterschiedlichen Schweregrades neben der Hypospadie. Ebenso finden sich häufig Encephalozelen und Zystennieren. Aufgrund der Encephalozelen wurde das Syndrom von GRUBER als Dysencephalia splanchno-cystica bezeichnet (MECKEL -1822-, GRUBER -1934- und Mitarb.).

12. XX-Mann-Syndrom

Auch das XX-Mann-Syndrom (REHDER, BRÖHL und SETH -1972-) weist eine Hypospadie auf.

Die anderen Symptome sind:
Stark ausgeprägte Gynaekomastie, dysplastischer Körperbau und hypoplastische Hoden. Die Abgrenzung dieses Syndroms vom Klinefelter-Syndrom ist durch klinische und histologische Befunderhebungen nicht möglich. Allein durch cytogenetische Untersuchungen ist eine Unterscheidung möglich, wobei das Klinefelter-Syndrom -im Gegensatz zum XX-Mann-Syndrom (46, II) - eine Trisomie 47 (46, XXY) aufweist.

Im allgeminen fällt bei allen diesen Syndromen die geistige und körperliche Unterentwicklung auf, die mit diesen Krankheitsgeschehen verbunden ist.

Tab. Nr. 1: Syndrome, bei denen Hypospadien vorhanden sind (in alphabetischer Reihenfolge)

Name	obligat	fakultativ	andere Symptome
BBB-Syndrom	+		Hypertelorismus, geistige Retardierung
Bonnevie-Ullrich-Syndrom (Pterygium-Syndrom)		+	Gonadendysgenesie, Pterygium-Bildung über den Gelenken, Störung der Hirnnervenfunktion
Branchio-Skeleto Genitales Syndrom		+	Progenie, Prognathie, impaktierte Zähne, Uvulae bifidae
Debré-Fibiger-Syndrom	+		Hypotonie, Symptome einer Nebennierenrinden-Insuffizienz
Deletion des kurzen Armes des 4-Chromosomens	+		Deformation des Gesichtsschädels, retardiertes Wachstum
Down-Syndrom		+	Mongolismus
Grauhan-Syndrom		+	Anomalitäten der Finger, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte
de-Lange-Syndrom		+	Microcephalie, dünne Lippen, geistige Retardierung
Meckel-Syndrom (Dysencephalia splanchnocystica		+	Encephalozelen, Zystennieren, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten
Monosomie (45, XX, -G)		+	Veränderungen am Gesichtsschädel, Stellungs- und Formanomalien der Ohren, Anomalien der Extremitäten

Name	obligat	fakultativ	andere Symptome
Potter-Syndrom		+	Zysten in Nieren, Leber und Pankreas
Pseudovaginale, perineo-scrotale Hypospadien	+		blindendende vagina-ähnliche Anlage, die in den Sinus urogenitalis mündet
Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	+		Veränderung des Gesichtsschädels, geistige Retardierung, Syndaktylie bzw. Polydaktylie
Syndrom der Dysraphie			Spina bifida, Wirbelmißbildungen, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten
Telecanthus-Hypospadie-Syndrom	+		Telecanthus breite Nasenwurzel, verzögerte geistige Entwicklung, Anomalie der Zahnzahl und der Zahnstellung
Veränderung des Chromosomens Nr. 13 (46, XX, 13 q) bzw. (46, XX, r 13)		+	Rektumfistel, Microcephalie, Hypoplasie bzw. Fehlen der Daumen, Klumpfüße
Waardenburg-Syndrom		+	Dysostosis cranio-facialis, Acrocephalo-syndaktylie
XX-Mann-Syndrom		+	ausgeprägte Gynaekomastie, dysplastischer Körperbau, hypoplastische Hoden

VI. Therapiemöglichkeiten

Schon im letzten Jahrhundert v. Chr. wurden von HELIODOR und AUCYLOS Fälle von Hypospadie geschildert. Man hielt diese Patienten für impotent - ohne Differenzierung einer Impotentia coeundi und einer Impotentia generandi - wegen der abnormen Richtung des Samenstrahls. Zur gleichen Zeit machte man sich über die Therapie die ersten Gedanken. Die angewandten Methoden waren ebenso einfach wie brutal. So amputierten die beiden oben erwähnten bei Fällen von Hypospadia glandis die störenden Teile der Glans.

Erst DUPUYTREN (1778-1835) erweckte erneut die Aufmerksamkeit an dem Krankheitsbild der Hypospadie. BOUISSON machte 1861 die ersten operativen Versuche zu ihrer Beseitigung.

DUPLAY (1880) vertrat die Theorie, durch Versenkung eines Hautstreifens eine Neubildung der Urethra zu erzielen. Bis heute sind mehr als 150 Operationsmethoden bekannt, obwohl seit 1950 die Operation nach DENIS-BROWN die Methode der Wahl ist. Sie wird allerdings häufig in abgewandelter Form angewandt.

Tab. Nr. 2: Überblick über die einzelnen Methoden zur operativen Beseitigung der Hypospadie (nach SERFLING - 1956 -):

1. Einfache Tunnelierung (DIEFENBACH, BRADLAY, BRIS, ARGENTO)
2. Plastik mit Lappenbildung
   a) Verwendung peniler Hautlappen (BROWN, THIERSCH und DIDSON)
   b) Verwendung skrotaler Lappen (LANDERER, ROCHET, FISCHER, SERFLING)
   c) Verwendung des Praeputiums (BUDDE, MAYS, EDELHOFF)
   d) Kombination eines Präputial- und Skrotallappens (MC WHOORTER)
3. Distensionsmethode (BECK und HARDER)
4. Freie Transplantation zur Bildung der Harnröhre
   a) Verwendung eines THIERSCH-Lappens (BORCHERS, NOVÉ-JOSSERAND)
   b) Verwendung eines Vollhautlappens (MEUSEL, TUFFIER, CAUBEL)
   c) Verwendung von Venen (BECKER, TANTON)
   d) Verwendung von Blasenschleimhaut (MEMMELOAR)
   e) Verwendung von Vaginalschleimhaut (RODE)
   f) Verwendung der Urethra einer männlichen Leiche (BOURQUE)

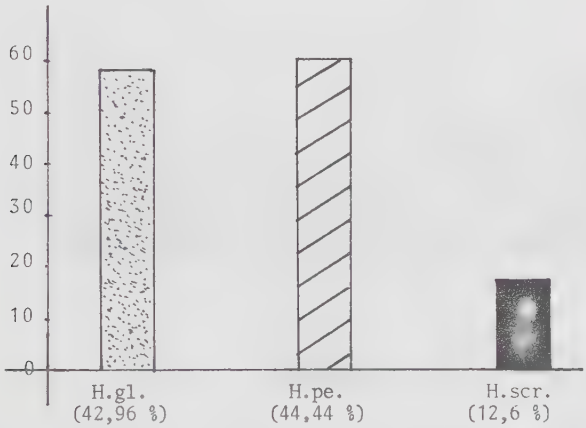
Bei der heute angewandten Methode nach DENIS-BROWN ist die häufigste Komplikation bei bzw. nach der Operation die Urethra-Fistenbildung. Sie führt sehr oft zu einem Rezidiv und muß durch eine erneute Operation behoben werden.

VII. Eigene Fälle und Untersuchungen

1. Anzahl und Schwierigkeitsgrade

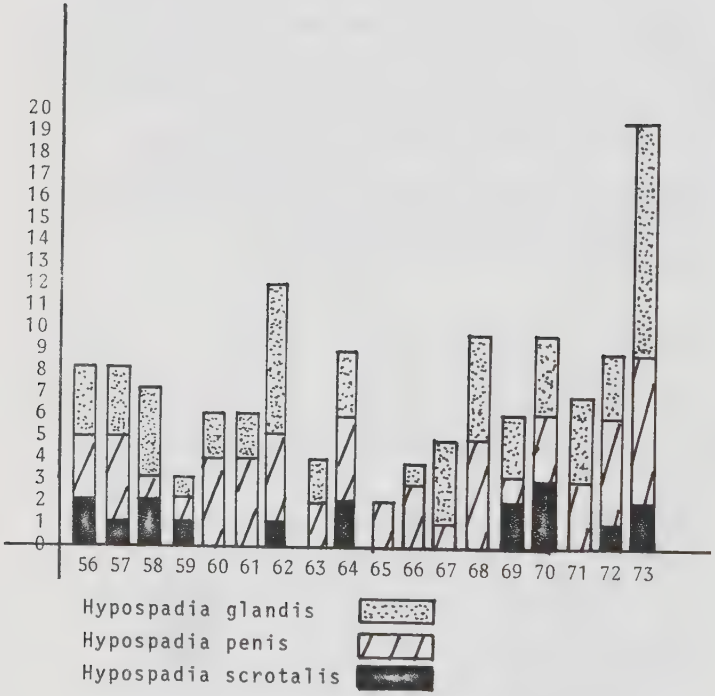
Unter den Patienten der Urologischen Universitätsklinik Bonn befanden sich 135, die wegen einer Hypospadie vorstellig wurden und zwar in dem Zeitraum von 1956-1973. Davon wiesen 58 eine Hypospadia-glandis, 60 eine Hypospadia-penis und 17 eine Hypospadia scrotalis bzw. perinealis auf. Ein Patient wies sowohl eine Hypospadia-glandis als auch eine Hypospadia-penis auf.

Abb. 4 Häufigkeit der verschiedenen Schweregrade der Hypospadie im gesamten Patientengut



Innerhalb des berücksichtigten Zeitraumes liegt die durchschnittliche Anzahl der Patienten pro Jahr bei 8. Die tatsächlichen Verhältnisse gibt das nachfolgende Diagramm wieder:

Abb 5. Anzahl der Hypospadiefälle pro Jahr



Die ansteigenden Zahlen für die jüngeren Jahrgänge (nach 1970) lassen eben ebenfalls vorhandenen Anstieg der absoluten Fälle von Hypospadien vermuten, jedoch scheint die fortgeschrittene und fortschreitende Aufklärung und das Wegfallen der Tabuisierung der Genitale viel eher für die angestiegenen Zahlen verantwortlich zu sein. Das bedeutet

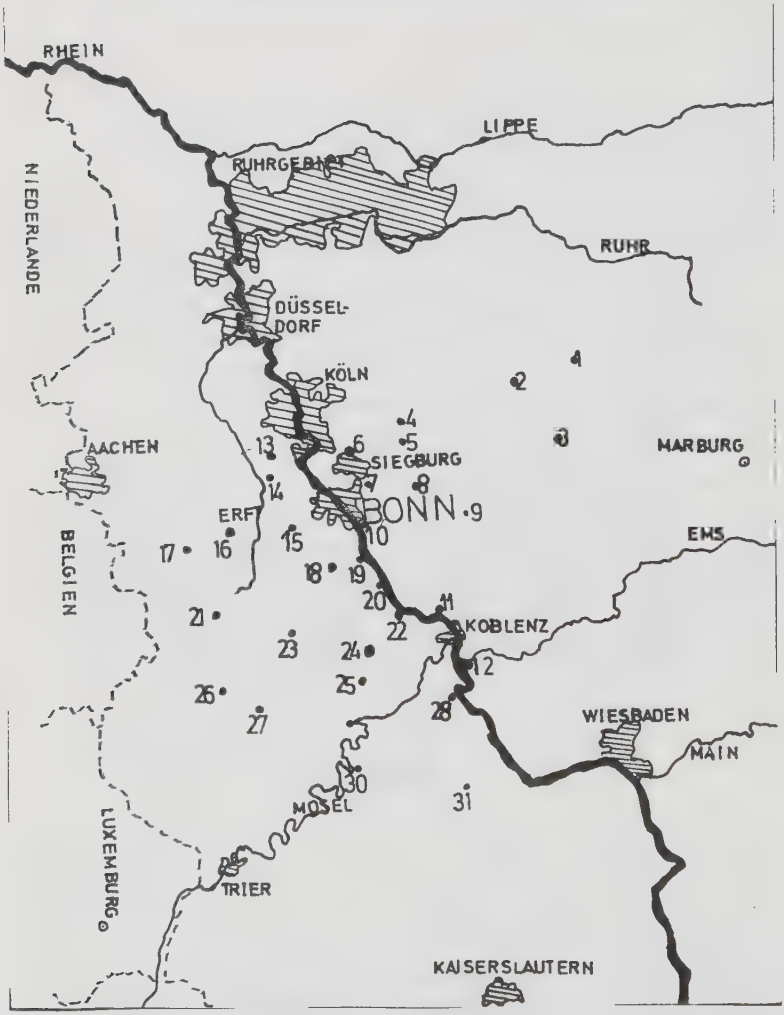
gleichfalls, daß die Dunkelziffer der nicht erkannten oder behandelten Fälle von Hypospadien rückläufig sein müßte.

2. Geographische Verteilung

Die Untersuchung der geographischen Verteilung der Hypospadiefälle ergab keine auffällige Besonderheit. Aus dem Großraum Bonn (Bonn, Siegburg, Troisdorf, Bad Honnef, Hennef) kommen 60 von 135 Patienten. Das vollständige Einzugsgebiet der Urologischen Universitätsklinik Bonn erstreckt sich darüber hinaus über die Eifel bis zur Mosel, das Vorgebirge, und erstreckt sich westlich des Rheines bis in den Westerwald und das Rothaargebirge. Eine besondere Häufigkeit von Hypospadien in bestimmten fast endemischen Gebieten, bezogen auf die Bevölkerungszahl, ließ sich nicht feststellen.

Ober die sozialen Verhältnisse, in denen die Patienten leben, ist keine Aussage möglich, da die angegebenen Berufe der Väter der meist jugendlichen Patienten keine Rückschlüsse zulassen und erneute Erhebungen schlecht realisierbar sind.

Abb. 6 Geographische Verteilung der Hypospadie-Fälle der Urologischen Universitätsklinik Bonn



Nr. auf der Karte	Wohnorte der Hypospadie-Patienten	Anzahl der Patienten
23	Adenau	2
9	Altenkirchen	4
22	Andernach	3
31	Argenthal (Baden-Baden)	1
10	Bad Honnef	5
18	Bad Neuenahr	4
21	Blankenheim	1
	Bonn	39
28	Boppard	1
20	Breisig	1
13	Brühl	2
27	Daun (Dudelange)	2
8	Eitorf	7
	Essen	1
16	Euskirchen	4
26	Gerolstein	1
7	Hennef	4
1	Kirchhundem	1
	Koblenz	2
	Köln	3

Nr. auf der Karte	Wohnorte der Hypospadie-Patienten	Anzahl der Patienten
17	Kommern	1
12	Lahnstein	1
24	Maxen	6
25	Münster-Maifeld	1
11	Neuwied	2
2	Olpe (Pirmasens)	1
19	Remagen	1
15	Rheinbach	11
4	Ruppichteroth	2
5	Schnellenbach	1
	Siegburg	8
3	Siegen	1
6	Troisdorf	4
14	Wesseling	3
30	Zell	1

( ) nicht in der Karte enthalten

3. Fragebogenaktion

Um Anhaltspunkte in der Frage der causalen Genese der Hypospadie zu erhalten, wurden den Vätern (Eltern) aller Patienten ein Fragebogen zugesandt.

Der gesamte Fragebogen bestand aus 14 Fragen, die letzten 6 waren Fragen, die sich sowohl mit dem Interesse an einer Nachuntersuchung und dem Termin dazu als auch mit dem Erfolg der Operation befaßten. Von 135 angeschriebenen Familien antworteten 57. Die Fragen lauteten:

1. Frage: Wo ist Ihr Sohn geboren bzw. woher stammt Ihre Familie?

   Diese Frage zielt darauf hin festzustellen, ob die Familien der betroffenen Patienten ortsständig seien oder nicht, um zu klären, ob die häufig damit verbundene Abgeschiedenheit einzelner Ortschaften oder der Schmelztiegel der Großstädte irgendwelche Einflüsse auf die Anzahl der Fälle von Hypospadie haben.
   Dabei ergab sich, daß 60 v.H. der Familien ortsansässig sind und ca. 18 % nach dem 2. Weltkrieg zureisten.

2. Frage: Hat Ihre Frau während der Schwangerschaft ihren Wohnsitz gewechselt oder weitere,größere Reisen unternommen?

   Mit dieser Frage war beabsichtigt festzustellen, ob die Mütter der Patienten während der Gravidität anderen klimatischen Belastungen als den gewohnten ausgesetzt war, um die Ansicht ROBERTS und LLOYD über den Einfluß des Sonnenlichtes beim Auftreten von Hypospadie zu berücksichtigen.
   4 v.H. haben diese Frage bejaht.

3. Frage: War Ihre Frau während der Schwangerschaft besonderen psychischen Belastungen ausgesetzt?

Hiermit sollte zu klären versucht werden, ob orgendwelche Streßsituationen während der Gravidität bestanden gemäß der Meinung GRUBERS, der psychische Streß der werdenden Mütter sei mit für die Ausbildung einer Hypospadie verantwortlich. 21 v.H. bejahten diese Frage

4. Frage: Hat Ihre Frau während der Schwangerschaft besondere Erkrankungen (schwere Grippe, Entzündungen) durchgemacht?

Diese Frage sollte klären, ob Viruserkrankungen oder eine bakterielle Entzündung als exogene Noxe (HOHANDAHL und ZWAN) Ursache der Hypospadie sein könnten. 28 % beantworteten diese Frage mit ja.

5. Frage: Wurden Ihrer Frau während der Schwangerschaft oder vorher Hormonpräparate verordnet ("Pille" oder Präparate zur Verhinderung von Fehlgeburten)?

Mit dieser Frage war beabsichtigt festzustellen, ob vielleicht von außen zugeführte Hormone in den ersten Wochen der Gravidität zu einer Verschiebung des Hormonhaushaltes in Bezug auf den HCG-Level beigetragen haben und damit nach NIEMI, ROBERT und LLOYD als mögliche exogene Noxe Ursache einer Hypospadie gewesen sein könnte.
Knapp 2 % beantworteten diese Frage mit ja.

6. Frage: Sind Ihrer Frau während der Schwangerschaft oder kurz vorher andere Medikamente verordnet worden, die über eine gewisse Zeit eingenommen wurden?
Welche und wie lange?

Hiermit sollte zu klären versucht werden, ob es vielleicht irgendwelche Medikamente gibt, die Mißbildungen gezielt am Urogenitaltrakt verursachen, ähnliche dem Thalidomid, das pathologische Veränderungen an den Extremitäten verursacht.
Etwa 19 v.H. bejahten diese Frage.

7. Frage: Sind ähnliche Veränderungen, wie sie bei Ihrem Sohn bestanden, sonst noch in Ihrer Familie bekannt?

Diese Frage sollte klären, ob es den Familien etwaige Häufungen dieser Anomalie gibt bzw. ob in den Familien andere Mißbildungen des Urogenitaltraktes vorgekommen sind.
Diese Frage beantworteten 5 % mit ja.

8. Frage: Fanden sich zum Zeitpunkt der Operation beide Hoden im Hodensack?

Mit dieser Frage war beabsichtigt zu klären, bei wie vielen der angegebenen Fälle von Hypospadie noch andere Mißbildungen der Genitale zu finden seien, um mögliche Symptome zu aus der Literatur bekannten Syndrome zusammenzuschließen.
60 % der Befragten bejahten diese Frage.

4. Reflexion der Literatur auf eigene Fälle

Um jahreszeitliche Einflüsse als exogene Noxen für die Entstehung der Hypospadie auszuschließen, wurden die nachfolgenden Diagramme aufgestellt. Hierbei wurden die Fälle der Hypospadie aller Jahre sowohl nach dem wahrscheinlichen Monat der Empfängnis als auch nach der 12. Woche der Gravidität geordnet.

In beiden Fällen ergab sich keine Signifikanz, die eine Bestätigung der aufgestellten Thesen darstellt. Chromosomenuntersuchungen ergaben bis auf einen Fall, von dem weiter unten die Rede sein wird, keine aufschlußreichen Besonderheiten.

Von den 135 Hypospadiepatienten wiesen 35 (das sind 26,7 %) noch andere Mißbildungen auf. Wie PELLERIN (1969) schon gefunden hat, so sind auch bei dem Patientengut der Urologischen Universitätsklinik Bonn hauptsächlich andere Veränderungen im Urogenitaltrakt anzutreffen.

So sind nämlich von den 35 zusätzlichen Mißbildungen 30 (das entspricht 85,7 % der zusätzlichen Anomalien) im Urogenitaltrakt bzw. im Bereich der Gonaden angesiedelt. Hierbei ist noch zu bemerken, daß nicht nur schwergradige Hypospadien mit einer pathologischen Veränderung der Hoden einhergehen. Herzfehler, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und Klumpfuß waren je einmal vorhanden.

Abb. 7 Anzahl aller Hypospadie-Fälle der Urologischen Universitätsklinik Bonn zum Zeitpunkt der Befruchtung

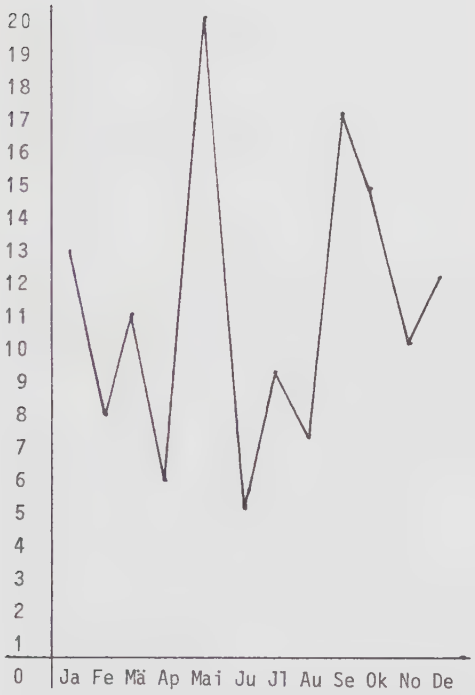
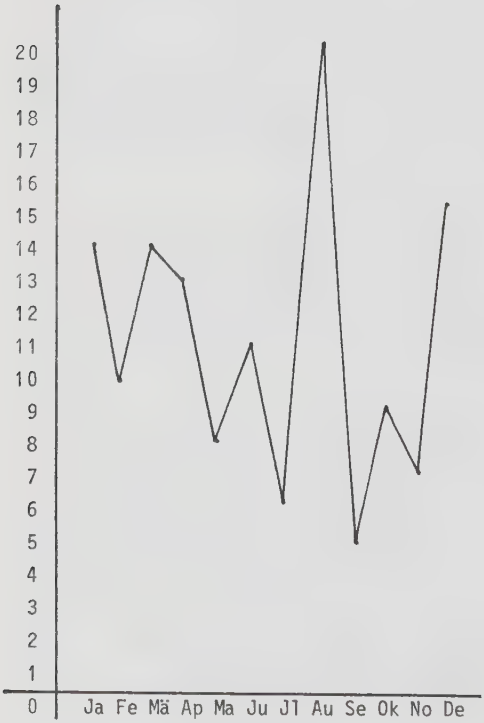


Abb. 8 Anzahl aller Hypospadie-Fälle der Urologischen Universitätsklinik Bonn in der 12. Fetalwoche nach der Befruchtung



Tab. Nr. 3: Zusätzliche Mißbildungen

Hoden		30
	Leistenhoden	19
	Gleithoden	7
	Hodenaplasie	3
	Hodenhypoplasie	1
Phimose		1
Herzfehler		1
Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte		1
Klumpfuß		1
XX-Mann		1

Der letzte Fall der obigen Aufstellung bedarf einer genaueren Beleuchtung. Schon das äußere Erscheinungsbild des Patienten bot auf den ersten Blick einige Anomalitäten. Zu Beginn der Pubertät bemerkten die Eltern ein langsames aber stetiges Wachsen der Brüste. Zum anderen fiel bei dem Patienten eine Schambehaarung vom weiblichen Typus auf. Ganz allgemein machte der Körperbau des Patienten einen weiblich geprägten Eindruck.

Durch eine Chomosomenuntersuchung wurden sowohl das Vorhandensein eines zweiten X-Chromosomens anstelle des Y-Chromosomens als auch eine Veränderung der D_{-15}-Chromosomens festgestellt, so daß dieser Patient nicht zum Formenkreis des Kleinfelter-Syndrom -wie anfangs vermutet- gezählt werden kann, sondern dem XX-Mann-Syndrom zugeordnet werden muß (REHDER, BROHL und Mitarb. 1972).

Die Bewertung und Auswertung der Ergebnisse der Fragebogenaktion ließ keine eindeutige Ursache der Hypospadie erkennen und auch nicht eine der hier berücksichtigten Ätiologien als

allein mögliche erscheinen. Zwar wurden die Fragen nach der psychischen Belastung der Schwangeren von 21 %, die Frage nach den besonderen Erkrankungen von sogar 28 % bejaht, jedoch sollte man, bevor dieser Wert als tatsächlich signifikant bezeichnet wird, die Objektivität der Antworten in Zweifel stellen. Viele Leute neigen nach einigen Jahren dazu, persönliche Erlebnisse nicht mehr im rechten Licht zu sehen, zu unter- bzw. zu übertreiben.

Auch die Anzahl der Fälle der Hypospadie in den geographischen Raum und Einzugsgebiet der Bonner Uni-Klinik zeigten ebenfalls kein endemisches Gebiet, worin eine besondere Häufung der Hypospadie-Patienten aufzuweisen wäre. Das gleiche Ergebnis ergaben die Antworten auf die Frage: Woher stammt Ihre Familie? 60 v.H. waren ortsansässig, eine Zahl, die bedingt durch die Bevölkerungsbewegung nach dem 2. Weltkrieg den Werten anderer Gebiete ähnlicher Struktur und Attraktivität Nordrhein-Westfalens und der Bundesrepublik entspricht.

Auch die Frage, ob die Entstehung der Hypospadie durch vermehrte intrafamiliäre Heiraten beeinflußt werden kann (Fragebogen-Nr. 1 + 2) konnte nicht geklärt werden, da man nicht mehr von endemischen Gebieten in der Eifel und im Westerwald reden kann.

Die Frage der jahreszeitlichen Häufung der Hypospadie wie von ROBERT und LLOYD (1972) angeschnitten, konnte für das berücksichtigte Patientengut nicht geklärt werden. Die beiden Grafiken zeigen zwei fast gleichstark ausgeprägte Maxima, die in Bezug auf die entsprechende Fetalwoche (die 12.) im August und im Dezember liegen. So konnte auch die Frage der umgekehrten Proportionalität von Einfluß des Sonnenlichtes und Anzahl und Auftreten der Hypospadie nicht eindeutig beantwortet werden.

Chromosomenanalysen und -untersuchungen wurden nur vereinzelt durchgeführt. Sie für alle Patienten durchzuführen ist an unterschiedlichen Widerständen gescheitert, hauptsächlich an einer Oberlastung der vorhandenen Kapazitäten.

Allerdings ergaben die durchgeführten Untersuchungen bis auf den Fall des XX-Mann keine von der Norm abweichenden Ergebnisse.
Ganz allgemein muß auch gesagt werden, daß die Anamnesen in den Krankengeschichten zum größten Teil nicht sehr gezielt, wenn überhaupt, eruiert worden sind, und so keine Rückschlüsse auf irgendwelche Ursachen zuließen. Dabei mag den Untersuchern zu Gute gehalten werden, daß sie sich eingehender um die kosmetisch-chirurgische Seite der Mißbildung sorgten.

VIII. Diskussion

Es ergab sich kein Ergebnis, das die Ätiologie der Hypospadie auf eine bestimmte faßbare Ursache zurückführen ließe.
Die Entstehung der Hypospadie muß als multicausales Geschehen aufgefaßt werden, wobei die verschiedensten endogenen und exogenen Noxen die normale Entwicklung der äußeren männlichen Genitale auf unterschiedlichen Stufen blockieren. Dabei sollte man berücksichtigen, daß die Hypospadie häufig auch als Symptom einer komplexeren Anomalie oder eines eingreifenderen Krankheitsgeschehen auftritt.

Will man den Patienten frühzeitig helfen, so müssen schon in den ersten Lebensjahren -falls der Verdacht einer Hypospadie besteht- die notwendigen Maßnahmen ergriffen werden. Dazu gehören vor allem eine Chromosomenuntersuchung und die röntgenologische Darstellung der inneren Genitale.

Beim Erheben des zytogenetischen Befundes sollte man verschiedene Methoden berücksichtigen und anwenden. Als Möglichkeiten bieten sich dabei Untersuchungen an Haarwurzelzellen mit unterschiedlichen Färbungen und Fixierungen an (Giemsa-Färbung, Fluorescenz-Färbung). Noch genauere Ergebnisse liefert die Chromosomenanalyse an Blutlymphozyten.

Abgesehen davon, sollte aber das Vorhandensein der Hypospadie Denkanstoß sein, auch ein komplexeres Krankheitsgeschehen in Erwägung zu ziehen und durch gezielte Untersuchungen zu klären. Zum einen setzt das voraus, daß Geburtshelfer und Kinderärzte über die Zusammenhänge der Hypospadie mit anderen Symptomen informiert sind, zum anderen, daß auch die Eltern über die Anomalie aufgeklärt werden und die weitere Entwicklung ihres Kindes mit der nötigen Einsicht und Kritik beobachten.

IX. Zusammenfassend kann man sagen, daß die Untersuchungen, die dieser Arbeit zugrunde liegen, nicht die Resultate gezeigt haben, die erwartet wurden. Die Gründe hierfür sind verschiedene. Zum ersten wurden die Anamesen nicht gezielt oder verspätet erhoben. Zum zweiten war die Fragebogenaktion nicht so erfolgreich wie erwartet. Das liegt sowohl an der geringen Zahl der zurückgeschickten ausgefüllten Fragebögen, als auch daran, daß die Objektivität der Antworten in Zweifel gezogen werden muß, wie schon in einem vorherigen Kapitel erwähnt.

X. Bibliographie

1. AARSKOG, A. Intersex conditions masquerading as simple hypospadias in Bergsma: The endocrine system The National foundation march of Dimes 6 (1971) 122-130

2. AARSKOG, D. Binyrebarken Fosterlivett og den neonatale periode Te norske Laegeform, 90 (1970) 1957-1958

3. AARSKOG, D. Clinical and cytogenetic studies in hypospadias Acta paediatrica scandinavia, 203 (1070), 58

4. ALBRECHT, K.F., ERHARDT, W. Die operative Behandlung von Hypospadie und Epispadie Chirurg 46 (1975) 503-507

5. AUTRUM, H.-J. WOLF, U. Humanbiologie (1973), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg

6. BAXTER, J.S. Frazers's Manual of Embryology, London (1953)

7. BECK, C. Hypospadia and its treatments; Sugery, Gynecology, Obstretics, 24 (1917) 511

8. BERGER, U. Hypospadie, Inaugural-Dissertation, Halle (1960)

9. BOSHAMER, K. Die Operation der Hypospadie nach Denis Brown
Zeitschrift für Urologie, 45 (1952), 498

10. BOSHAMER, K. Lehrbuch der Urologie, 7. Auflage (1968)
G. Fischer Verlag, Stuttgart

11. BRODY, S. Quantitative studies on the nucleo-acids and the nuclease activities during the development of the human placenta. Stockholm Karlinska Institut Inaugural Dissertation (1953)

12. BROHL, P. Aufgabengebiete der urologischen Andrologie
Ärztliche Praxis, 88 (1974) 3734

13. BOCHNER und GRUNDMANN Spezielle Pathologie, Bd. 2 (1974)
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien

14. CAMPBELL, M. Undescended testis on hypospadias
American journal of sugery, 8 (1951) 82

15. CHEN, J.C., WOOLEY, P.V. Genetic studies on hypospadias in Males
Journal of Medical Genetics, 8 (1971), 153-159

16. CLARA, M. Entwicklungsgeschichte des Menschen, 6. Auflage (1967), Quelle & Meyer, Heidelberg/Edition Leipzig

17. CZAPNIK, K.R. Über die Erbbedingtheit der Intersexualität
Med.Diss. (1942), Berlin
Aus: Archiv für Rassen- und Gesellschafts-Biologie, Bd. 36 (1943)

18. DUPLAY, S. De I'hypospadias périneo-scrotal et de son traitment chirurgical, Archive général de médicine, Paris (1880), 257-274

19. DUPUYTREN zitiert nach Beck

20. EDMUNDS, A. Pseudohermaphroditismus and hypospadias
The Lancet (1926), 323

21. ELSAHY, NABIL, J. WATERS, W. The Branchio-Skeleto-Genital Syndrom
Plastic and Reconstructive Sugery, 48 (1971), 542-550

22. FELIX zitiert nach Preiß, G., Inaugural Diss., Magdeburg (1965)

23. FLEMMING, F. Zur Genese von Hypospadien und Mißbildung an den inneren Genitalen, Zeitschrift für Urologie, 51 (1958), 15

24. FRASER, A. Computer models in genetics (1970), Mc-Graw-Hill, New York, Düsseldorf

25. FRASER, K.B. Hypospadias, Australian and New Zeeland Journal of Sugery, 27 (1958), 241-254

26. FROHBERG, P.
STERNBERG, H.
Untersuchungen an Kryptorchen und Hypospaden
Archiv der klinischen Chirurgie, 160 (1930), 633-673

27. N.N.
Genetics of hypospadias, British medical journal, 28. Okt. 1972

28. GOLDMAN, A.S.
Production of hypospadias in the Rat by Selective inhibition of Fetal Testicular 17 α-Hydroxylase and C_{17-20} -lyase, Endocrinology, 88 (1971), 527-531

29. GOLDMANN, E.
Beitrag zur Lehre der Hypospadie
Beitrag zur klinischen Chirurgie, 12 (1894), 839-846

30. GROSS, G.
PERRIER, C.V.
L'effet teratogene des médicaments chez l'homme
Medicine et Hygiene (1974), 1095, zitiert in: Ärztliche Praxis, 27 (1975), Fetale Mißbildung durch Medikamente

31. GRUBER, G.B.
Beiträge zur Frage "gekoppelter" Mißbildungen (Akro-Cephalo-Syndaktylie, Dysencephalia splanchnozystica) Beiträge zur pathologischen Anatomie, 93 (1934), 459-476

32. HAEGEL, P.
Illustrated human embryologie, Vol. 1 (1972) s. Tuchmann-Duplesis

33. HAMILTON, W.J.
BOYD, J.D.
MOSSMAN, H.W.
Human Embryology, 4. Auflage (1972)
W. Heffer, Cambridge/Williams & Wilkins, Baltimore

34. HARLAP, Susan
DAVIS, A.M.
Epidemiology of hypospadias
British medical journal v. 27.10.73

35. HELIODOR
zitiert nach Beck, Deutsche medizinische Wochenschrift, 45 (1901) 777

36. HELMIG, F.-J.
Langzeitergebnisse nach Hypospadie-Operationen
Klinische Pädiatrie, 186 (1974), 421-425

37. JAMES, V.H.T.,
SERIO, M.
MARTINI, L.
The endocrine function of the human testis, Vol. II (1974), Academic Press, Inc., New York, London

38. JANERICH, D.T.
Provozieren Gestagengaben während der Gravidität Mißbildungen
Medical Tribune Nr. 4 v. 24. Jan. 1975
Quelle: The New England Journal of Medicine, 291 (1974), 679-700

39. JUBERG, R.C.,
HIRSCH, R.
Expressity of heredable telecanthus in five generations of kindred
Merican journal of human genetics, 23 (1971), 547-654

40. KEMP, T.
Erbbiologie und Erbpathologie des Ge ; schlechtsapparates, Handbuch der Erbbiologie des Menschen, II. Teil, 1930

41. KEMP, T.
Genetics and diseases (1952), Oliver & Boyd, Edinburgh

42. DE LANGE, C. Sur un type nouveau de degeneration (Typus Amstelodamensis), Archives de la medicine d'enfants, 36(1933), 713-719

43. LENZ, W.
BECKER, P.E. Humangenetik (1964), G. Thieme Verlag, Stuttgart

44. LITTLE, J.R. The C-Syndrom, American journal of diseases of children, 121 (1971), 505-507

45. LOHSE, R. Die Hypospadie
Inaugural-Dissertation, Leipzig (1962)

46. MAJEWSKI, F. Ober einige durch teratogene Noxen induzierte Fehlbildungen, Monatsschrift für Kinderheilkunde, 125 (1977), 609-620

47. MAJEWSKI, F.
BIERICH, J.P.
MICHAELIS, R. Diagnose: Alkoholembryopathie
Deutsches Ärzteblatt - Ärztliche Mitteilungen, 74 (1977), 1133-1136

48. MARSHALL, FRAY, F. Embryology of the lower genetourinary tract
Urological Clinics of North America 5 (1978), 3-15

49. MECKEL, J.F. Beschreibung zweier, durch sehr ähnliche Bildungsabweichungen entstellte Geschwister
Deutsches Archiv der Physiologie, 7 (1822), 99-172

50. Meldungen über Todesursachen der Gestorbenen und erkennbare Fehlbildungen bei Geborenen
Schriftenreihe des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit, 18 (1974)

51. VON DER MEULEN, J.C., H.M. Hypospadias
Inaugural-Dissertation Universität Leiden (1964)

52. MICHAELIS, A. Chromosomenmutationen (in Genetisches und zytogenetisches Wörterbuch, 2. Auflage (1958),
Springer-Verlag, Berlin Göttingen, Heidelberg

53. MICHAELIS, E. MORTIER, W. Association of hypertelorism and hypospadias the B-B-B-Syndrom
Helevetian paediatrica Acta, 27 (1972), 575-581

54. MOSKOWISZ, L. Soll man die Hypospadie operieren?
Cirurg, 6 (1934), 401-402

55. MURKEN, J.-D. CLEVE, H. Humangenetik (1975)
Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart

56. MUSTARDE, J.C. Epicanthus and Telecanthus
British Journal of Plastic Sugery, 16 (1963), 346-356

57. NAUPERT, W. Hypospadie und ihre Behandlung Inaugural-Dissertation, Greifswald (1960)

58. NICHOLSON, D.H. Ocular abnormalitis in the de Lange
GOLDBERG, M.F. syndrome,Archivs of Ophtalmology, 76 (1966), 214-220

59. NIEMI, D. (1967) zitiert von C.J. Roberts und S. Lloyd in British Medical Journal, 31. March 1973

60. NOWAK, A. Die Bang-Infektion beim Menschen mit einem selbst beobachteten Fall Medizinische Dissertation 1933, Berlin

61. NOWAK, H. Die Hypospadie
Inaugural-Dissertation, Rostock (1966)

62. OPITZ, H. Handbuch der Kinderheilkunde,
SCHMID, F. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg

63. OPITZ, J.M. Pseudovaginal Perineoscrotal
SIMPSON, J.L. Hypospadias
SARTO, G.E. Clinical Genetics, 3, (1971)
SUMMITT, R.L. 1-26
NEW, M.
GERMAN, J.

64. OVERZIER, Claus Die Intersexualität (1961),
G. Thieme-Verlag, Stuttgart

65. PFEIFFER, R.A. Neue Dokumentation zur Abgrenzung eines Syndroms der Deletion des kurzen Armes

des Chromosomens Nr. 4 -Zeitschrift für Kinderheilkunde, 102 (1968), 49-61

66. PELLERIN, D. MITROFANOFF, P. NIHOUL-FEKETE, Cl. 343 cas d'hypospadias -étude anatomo clinique et therapeutique Annales urologiques vol. III (1969), 95-105

67. POTTER, E.L. Pathology of the fetus and infant Yearbook of Medical publication, 2. Auflage (1976), Chicago

68. PREIß, G. Die Hypospadie und ihre Behandlung Inaugural-Dissertation, Magdeburg (1965)

69. PROKOFJEWA - BELGOWSKAJA, A.A. Grundlage der Zytogenetik des Menschen (1974), Akademie-Verlag, Berlin

70. Pseudohermaphoditismus masculinus durch erbliche Stoffwechselstörungen Ärztliche Praxis, XXVII (1975), 26

71. REHDER, H. BROHL, P. SETH, P. Das XX-Mann-Syndrom Der Urologe, A 14 (1972) 182-186

72. RICHTER, E. Genitographie bei Kindern Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und Nuklearmedizin, 122 (1975), 257-262

73. RIEGER, R.
MICHAELIS, A.
Genetisches und Zytogenetisches Wörterbuch (1958), 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg

74. ROBERTS, C.J.
POWELL, R.G.
Interrelation of the common congenital malformations
Some aetiological implications
The Lancet, 58 (1975), 848

75. SERFLING, H.J.
Die Hypospadie und ihre Behandlung (1956) VEB, Thieme Leipzig

76. SCHNEDL, W.
Genetische Beratung in der Praeventivmedizin, Wiener Medizinische Wochenschrift, 126 (1976), 565-568

77. SCHUBERT, J.
WEHNERT, J.
Zur Behandlung der Hypospadie
Zeitschrift für Urologie, 69 (1975), 579-583

78. SOERENSEN, H.R.
Die Hypospadie mit besonderer Berücksichtigung ihrer Ätiologie
Opera ex domo biol. human. Universitas Hafniensis (1954)

79. SOERENSEN, H.R.
Hypospadias (1953), Kopenhagen, Medizinische Fakultät

80. SHOPFNER, C.E.
Genitography in intersexual states (1964), zitiert nach Richter, E.

81. SPAULDING, M.H.
Development of the external genital in the human embryology, 61 (1921), 85, Carnegie-Institute

82. STARCK, D. Embryologie, 2. Auflage, G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1965)

83. STEGER, C. Embryogenetische Betrachtungen über häufig miteinander vorkommenden Anomalien, Scrotale und perineale Hypospadien und Scrotumunterteilung, Zentralblatt der Chirurgie, 83 (1958), 1333

84. TRICHOPOULOS,D. CADAS, C. KALAPOTHATI, V. PRIMENDIDOU, E. Epidemiology of hypospadias British medical journal, 13. Okt. 1973

85. TUCHMANN - DUPLESSIS, Illustrated Human Embryology, Vol. 2, Organogenesis (1972), Springer-Verlag, New York/Chapman & Hall, London /Masson, Paris

86. UNVERRICHTER Zur causalen Genese der Mißbildungen, Medizinische Welt Nr. 7 (1935), 219-223

87. VOUTÉ Zitiert nach Preiß, G. Inaugural-Dissertation, Magdeburg (1965)

88. WEIßBACH, L. TOMMERS, H. Die operative Korrektur der intersexuellen äußeren Genitale in die männliche Richtung, Gynäkologe, 9 (1976), 83-94

89. WILSON, J.G. FRASER, F.C. Handbook of teratology, Vol. 2 (1977), 407, Plenum Press, New York, London

90. WILSON, J.G.
WARKANY, J.
Teratology (1965), Chicago University of Chicago

91. WOLF, U.
REINWEIN, H.
PORSCH, P.
SCHROTER, R.
BAITSCH, H.
Defizienz an den kurzen Armen eines Chromosomens Nr. 4
Humangenetik 1 (1965), 397-413

92. ZONDEK, H.
Regulation of endocrine function (1966), Jerusalem
The Israel Academy of Siences and Humanities
Section of sciences, Nr. 3

93. ZONDEK, L.H.
The Prostate in the Neonate and Infant in Cryptorchism and Hypospadias
Kinderheilkunde 111 (1972), 299-306

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Peter Brühl für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.
Herr Prof. Dr. Peter Brühl ermöglichte mir auch bei einigen chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit Hypospadie anwesend zu sein.

Meiner Frau Dorothea und Frl. Ulrike Thürnich möchte ich für ihre Mithilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit herzlich danken.

Am 29. Juni 1949 wurde ich als zweiter Sohn des Kaufmännischen Angestellten Karl Fiekens und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Schulz in Recklinghausen geboren.

Meine Schulausbildung beendete ich am 24. Juni 1970 mit Bestehen des Abiturs am Gymnasium Canisianium zu Lüdinghausen.

Im Sommersemester 1971 begann ich an der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn das Studium der Zahnmedizin.

Am 2. Oktober bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung und legte am 21. Juli 1976 das Staatsexamen ab.
Nach meiner Assistentenzeit ließ ich mich am 1. Jan. 1979 in Köln nieder.